

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenl gungsschrift**
⑩ **DE 199 34 433 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
C 07 D 403/06
A 61 K 31/495
// (C07D 403/06,
209:14)C07D 241:04

②1 Aktenzeichen: 199 34 433.7
②2 Anmeldetag: 22. 7. 1999
④3 Offenlegungstag: 25. 1. 2001

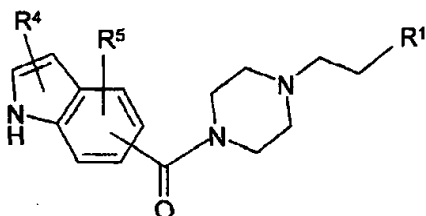
DE 199 34 433 A 1

⑦1 Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑦2 Erfinder:
Böttcher, Henning, Dr., 64287 Darmstadt, DE;
Greiner, Hartmut, Dr., 64331 Weiterstadt, DE;
Harting, Jürgen, Dr., 64287 Darmstadt, DE;
Bartoszyk, Gerd, 64331 Weiterstadt, DE; Seyfried,
Christoph, Dr., 64342 Seeheim-Jugenheim, DE;
Amsterdam, Christoph, van, Dr., 64295 Darmstadt,
DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

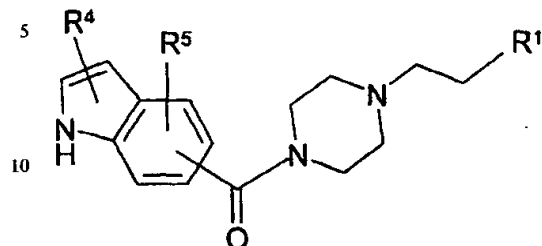
- ⑤4 N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate
⑤7 Verbindungen der Formel I



worin R 1 , R 2 , R 4 und R 5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sind potente 5-HT 2A -Antagonisten und eignen sich zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

DE 199 34 433 A 1

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



15 worin

R¹ einen unsubstituierten oder durch R² und/oder R³ substituierten Phenylrest oder Het¹,

R², R³ jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH oder CN,

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, CN, Acyl, Hal, A, OA oder OH,

R⁴ und R⁵ zusammen auch Alkylen mit 3–5 C-Atomen,

20 Het¹ ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA oder OH substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

A Alkyl mit 1–6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

25 bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, wobei (1H-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon ausgeschlossen ist.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

30 Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen weisen eine starke Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweisen, weiterhin zeigen sie 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften.

Zum in-vitro Nachweis der Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren kann beispielsweise folgender Test (Beispiel A1) herangezogen werden. Die 5-HT_{2A}-Rezeptoren werden sowohl [³H]Ketanserin (eine Substanz, bekannt für ihre Affinität zum Rezeptor) als auch der Testverbindung ausgesetzt. Die Abnahme der Affinität von [³H]Ketanserin zum Rezeptor ist ein Anzeichen für die Affinität der Testsubstanz zum 5-HT_{2A}-Rezeptor. Der Nachweis erfolgt analog der Beschreibung von J. E. Leysen et al., Molecular Pharmacology, 1982, 21: 301–314 oder wie z. B. auch in EP 0320983 beschrieben.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als 5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonisten kann in vitro analog W. Feniuk et al., Mechanisms of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction, in: The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, ed. Fozard JR, Oxford University Press, New York, 1989, p. 110, gemessen werden. So wird die Kontraktivität der Rattenschwanzarterie, hervorgerufen durch 5-Hydroxytryptamin, durch 5-HT_{2A}-Rezeptoren vermittelt. Für das Testsystem werden Gefäßringe, präpariert aus der ventralen Rattenschwanzarterie, in einem Organbad mit einer sauerstoffgesättigten Lösung einer Perfusion unterzogen. Durch Eintrag ansteigender Konzentrationen an 5-Hydroxytryptamin in die Lösung erhält man eine Antwort auf die kumulative Konzentration an 5-HT. Danach wird die Testverbindung in geeigneten Konzentrationen in das Organbad gegeben und eine zweite Konzentrationskurve für 5-HT gemessen. Die Stärke der Testverbindung auf die Verschiebung der 5-HT induzierten Konzentrationskurve zu höheren 5-HT Konzentrationen ist ein Maß für die 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaft in vitro.

Die 5-HT_{2A}-antagonistische Eigenschaft kann in vivo analog M. D. Serdar et al., Psychopharmacology, 1996, 128: 198–205, bestimmt werden.

Andere Verbindungen, die ebenfalls 5-HT_{2A}-antagonistische Wirkungen zeigen, sind beispielweise in der EP 0320983 beschrieben. Ähnliche Piperazinderivate mit antiarrhythmischen Eigenschaften sind z. B. in der EP 0431945 offenbart. Andere Indolcarbonylderivate mit analgetischen Eigenschaften sind in der EP 0599240 beschrieben. In der WO 99/11641 sind Phenylindolderivate mit 5-HT_{2A}-antagonistischen Eigenschaften beschrieben.

55 Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD), Angstzuständen, Panikattacken, Psychosen, Schizophrenie, Anorexie, wahnhaften Zwangsvorstellungen, Agoraphobie, Migräne, der Alzheimer Krankheit, Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungstörungen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch und/oder Sexualfunktionsstörungen.

65 Desweiteren sind sie geeignet zur Behandlung von endokrinen Erkrankungen wie Hyperprolactinaemie, ferner bei Vasospasmen, Hypertension und gastrointestinalen Erkrankungen.

Ferner sind sie geeignet zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen sowie extrapyramidalen Symptome wie in der

WO 99/11641 auf Seite 2, Zeile 24–30 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiter zu Verminderung des Augeninnendruckes und zur Glaucom-behandlung.

Sie sind auch zur Prophylaxe und Behandlung von Vergiftungserscheinungen bei der Gabe von Ergovalin bei Tieren geeignet.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (WO 99/116417 Seite 3, Zeile 14–15). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zusammen mit anderen Wirkstoffen in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden. Als andere Wirkstoffe kommen die in der WO 99/11641 auf Seite 13, Zeile 20–26 genannten Verbindungen in Frage.

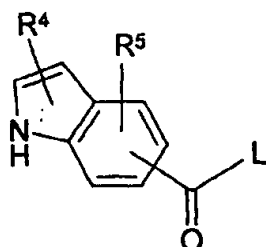
Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind die N-(Indolcarbonyl)-piperazinderivate der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. Gegenstand der Erfindung sind auch die Solvate, z. B. Hydrate oder Alkoholate, dieser Verbindungen.

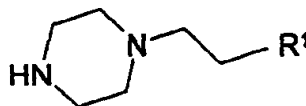
Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1.

Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei (1H-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon ausgeschlossen ist, ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

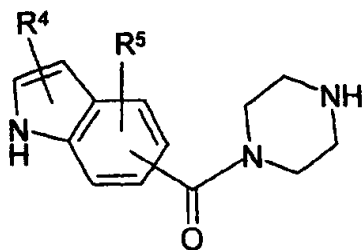


worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III



worin R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umsetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel IV



worin R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V



worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat; umsetzt,

oder

c) gegebenenfalls einen der Reste R¹, R⁴ und/oder R⁵ in einen anderen Rest R¹, R⁴ und/oder R⁵ umwandelt, indem man beispielsweise eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt,

und/oder eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, wobei (1H-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon ausgeschlossen ist, als Arzneimittel.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen der Formel 1 gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I sowie deren Enantiomere sowie Diastereomere und deren Salze.

- 5 Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z. B. A oder Hal, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Der Rest A bedeutet Alkyl und hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 oder 2 C-Atome. Alkyl bedeutet daher insbesondere z. B. Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpen-
10 tyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

Acyl hat vorzugsweise 1-6 C-Atome und bedeutet z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, ferner Trifluoracetyl.

Alkylen ist Propylen, Butylen oder Pentylen.

- 15 OA ist vorzugsweise Methoxy, ferner auch Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy.

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Fluor oder Chlor.

- R¹ ist unsubstituiertes, vorzugsweise – wie angegeben – monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Fluormethoxy)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4, 5-Trichlorphenyl, 2,4,6-tri-tert.-Butylphenyl, ferner bevorzugt 2-Nitro-4-(trifluormethyl)phenyl, 3, 5-Di-(trifluormethyl)-phenyl, 2, 5-Dimethylphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, 2-Fluor-5- oder 4-Fluor-3-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Chlor-2- oder 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-, 2-Chlor-4- oder 2-Chlor-5-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Brom-2- oder 4-Brom-3-(trifluormethyl)-phenyl, p-Iodphenyl, 2-Nitro-4-methoxyphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-nitrophenyl, 2-Methyl-5-nitrophenyl, 2,4-Dimethyl-3-nitrophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl oder 2,4,6-Trisopropylphenyl.

- 35 R¹ ist auch Het¹.

Het¹ ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4-H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiophenyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl.

- 45 R¹ bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl, p-Chlorphenyl, p-Fluorphenyl, Thiophen-2-yl, 5-Chlor-thiophen-2-yl, 2,5-Dichlor-thiophen-3-yl und 2- oder 3-Furyl.

R⁴, R⁵ bedeuten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise H, Hal, Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Alkoxy mit 1-6 C-Atomen oder Hydroxy, ferner Cyan oder Acyl.

- 50 R⁴ bedeutet vorzugsweise H, Hal, A, OA, OH, CN oder Acyl. R⁵ bedeutet vorzugsweise H.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, in denen der R¹-CH₂-CH₂-piperazin-carbonyl-Rest die 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung des Indolrings substituiert.

- Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch in Ia R¹ Phenyl bedeutet;

in Ib R¹ unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl bedeutet;

in Ic R¹ einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het¹ bedeutet;

- 60 in Id R¹ unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het¹ bedeutet;

in Ie R¹ unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het¹,

Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, bedeutet;

- 65 in If R¹ unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het¹,

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A,

Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, bedeu-

let:

in Ig R¹ unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het¹,

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A,

R⁴ und R⁵ zusammen auch Alkylen mit 3–5 C-Atomen,

Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Thienyl oder Furyl, bedeutet;

in Ih R¹ unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het¹,

R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, CN, Acyl oder A,

R⁵ H

R⁴ und R⁵ zusammen auch Alkylen mit 3–5 C-Atomen,

Het¹ unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Thienyl oder Furyl, bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York;) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünschtenfalls auch in situ gebildet werden, derart, dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

In den Verbindungen der Formel II und V ist der Rest L vorzugsweise Cl oder Br; er kann jedoch auch I, OH oder auch bevorzugt eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, insbesondere Alkylsulfonyloxy mit 1–6 (z. B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6–10 C-Atomen (z. B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2-Naphthalinsulfonyloxy) oder auch Trichlormethoxy, Alkoxy, wie z. B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy, ferner auch Phenoxy.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind in der Regel bekannt; die nicht bekannten Verbindungen der Formeln II und III können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Die Umsetzung der Verbindungen II und III verläuft nach Methoden, wie sie für die Alkylierung bzw. Acylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind. Es ist aber auch möglich, die Verbindungen in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels umzusetzen. Als Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; Ketone wie Aceton, Butanon; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, N-Butanol; Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methylpyrrolidon; Nitrile wie Acetonitril, gegebenenfalls auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser. Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses Piperazin-Derivates der Formel II kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0 und 150°, normalerweise zwischen 20 und 130°.

Desweiteren kann man Verbindungen der Formel I herstellen, indem man Amine der Formel IV mit einer Komponente der Formel V enthaltend den Rest R¹ umsetzt.

Die jeweiligen Komponenten sind in der Regel bekannt oder können wie schon beschrieben nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen. In jenen Fällen, wo die Verbindungen der Formel I über freie Säuregruppen verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls eine Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form von primären, sekundären oder tertiären Aminen.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die erfindungsgemäßen Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

Gegenstand der Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder von deren

physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstruellen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenden Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg Körpergewicht.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man entfernt, falls erforderlich, das Lösungsmittel, gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, engt ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

Beispiel A1

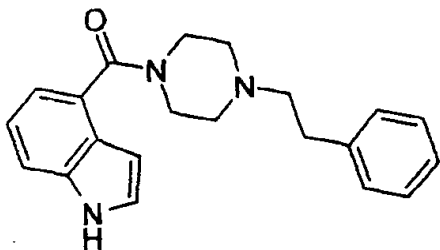
Herstellung einer Suspension von 5-HT_{2A}-Rezeptoren

Frontaler Rattencortex wird in eiskaltem Puffer homogenisiert. Das Homogenat wird 10 Minuten bei 4°C und 50000 × zentrifugiert. Das Pellet wird in 2,5 ml eiskaltem Trispuffer resuspendiert, mit 10 ml zusätzlichem Puffer aufgefüllt und wie beschrieben zentrifugiert. Danach wird das Pellet in Puffer resuspendiert und zu einem Homogenat verdünnt, das 60 mg Material/ml enthält.

In die Inkubationsröhrchen werden 0,1 ml der Suspension, 100 µl einer 5 nM Lösung von [³H]-Ketanserin, 100 µl einer Lösung der Testverbindung (Konzentration im Bereich von 10⁻⁵ bis 10⁻¹⁰ Mol pro Liter) gegeben und mit Puffer auf 1 ml aufgefüllt. Die Röhrchen werden 15 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach Abbrechen der Inkubation durch Eintauchen der Röhrchen in ein Eisbad wird die gekühlte Suspension durch ein Glasfilter unter Vakuum filtriert. Die Filter werden 3× mit 5 ml kaltem Puffer gewaschen und dann in Szintillationsröhrchen überführt. Die Filter werden mittels Flüssigszintillations-Spektrometrie in 8 ml Triton-X-Szintillatorflüssigkeit analysiert.

Beispiel 1

Eine Lösung von 2,0 g 4-Carboxyindol und 8,1 g 2-Chlor-1-methyl-pyridiniumjodid in 60 ml N-Methylpyrrolidon (NMP) wird mit einer Lösung von 2,36 g 4-Phenethyl-piperazin und 8,2 g Ethyl-diisopropylamin (BDIPA) in 20 ml NMP versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält das Rohprodukt. Dieses wird in Aceton gelöst und mit wässriger Salzsäure wird das Hydrochlorid ausgefällt. Nach Trocknung erhält man 4,59 g (1H-Indol-4-yl)-(4-phenethylpiperazin-1-yl)-methanon, Hydrochlorid



, F. 289,3°.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

- (1H-Indol-4-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 250°;
 (1H-Indol-4-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (1H-Indol-4-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (1H-Indol-4-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (1H-Indol-4-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 166–168°;
 (1H-Indol-5-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (1H-Indol-5-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (1H-Indol-5-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (1H-Indol-5-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (1H-Indol-5-yl)-[4-(2, 5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (3-Formyl-1H-indol-5-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 240,9°;
 (1H-Indol-6-yl)-[4-(phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,
 (1H-Indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 284,0–284,4°;
 (1H-Indol-6-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 204,2–205,7°;
 (1H-Indol-6-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 251,0–252,5°;
 (1H-Indol-6-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (1H-Indol-6-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 240–241°;
 (3-Formyl-1H-indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (3-Cyan-1H-indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 280°;
 (1H-Indol-7-yl)-[4-(phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon, Hydrochlorid, F. 221°;
 (1H-Indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 274°;
 (1H-Indol-7-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (1H-Indol-7-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 251,0–252,5°;
 (1H-Indol-7-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (1H-Indol-7-yl)-[4-(2, 5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon, (3-Formyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 287°;
 (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. >300°;
 (2,3-Dimethyl-1H-indol-7-yl)-[4-(phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,
 (2,3-Dimethyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, 86,5–89°;
 (2,3-Dimethyl-1H-indol-7-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (2,3-Dimethyl-1H-indol-7-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (2,3-Dimethyl-1H-indol-7-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (2,3-Dimethyl-1H-indol-7-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-3-yl)-[4-(phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon, Hydrochlorid, F. 235–237°;
 (6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-3-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-3-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-3-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-3-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 (6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-3-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A

Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B

Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C

Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D

Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E

Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F

Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G

Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

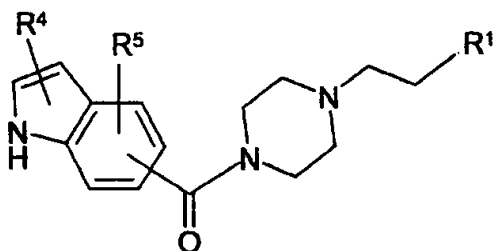
Beispiel H

Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R^1 einen unsubstituierten oder durch R^2 und/oder R^3 substituierten Phenylrest oder Het^1 ,

R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH oder CN,

R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander H, CN, Acyl, Hal, A, OA oder OH,

R^4 und R^5 zusammen auch Alkylen mit 3–5 C-Atomen,

Het^1 ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA oder OH substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

A Alkyl mit 1–6 C-Atomen,

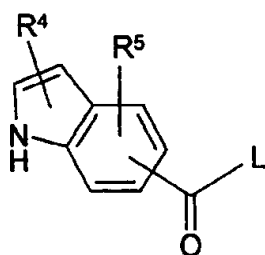
Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, wobei (1H-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon ausgeschlossen ist.

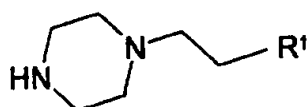
2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei (1H-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon ausgeschlossen ist, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



II

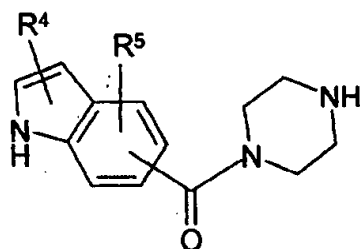
worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III



III

worin R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umsetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel IV



IV

worin R⁴ und R⁵ in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V



worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umsetzt, oder

c) gegebenenfalls einen der Reste R¹, R⁴ und/oder R⁵ in einen anderen Rest R¹, R⁴ und/oder R⁵ umwandelt, indem man beispielsweise eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt und/oder eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, wobei (1H-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon ausgeschlossen ist, als Arzneimittel.

4. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel mit 5-HT₂₀-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

5. Arzneimittel nach Anspruch 4 zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstruellen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

6. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß Anspruch 5, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

7. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT₂₀-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstruellen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

- Leerseite -